

**STUDI FORMULASI TABLET *SUSTAINED RELEASE*  
Na-DIKLOFENAK DENGAN MATRIKS EUDRAGIT DAN  
*XANTHAN GUM* MENGGUNAKAN METODE  
*FACTORIAL DESIGN***



**Disusun sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Studi Strata I  
pada Fakultas Farmasi**

**Oleh:**

**MEUTHIA NURUL ISNAENI**

**K 100 140 101**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA  
2018**

**HALAMAN PERSETUJUAN**

**STUDI FORMULASI TABLET *SUSTAINED RELEASE* Na-DIKLOFENAK  
DENGAN MATRIKS EUDRAGIT DAN XANTHAN GUM MENGGUNAKAN  
METODE *FACTORIAL DESIGN***

**PUBLIKASI ILMIAH**

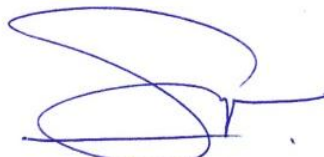
oleh:

**Meuthia Nurul Isnaeni**

**K 100 140 101**

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji oleh:

Dosen Pembimbing



**Suprpto, M.Sc., Apt**

**NIK.869**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**STUDI FORMULASI TABLET *SUSTAINED RELEASE* Na-DIKLOFENAK  
DENGAN MATRIKS EUDRAGIT DAN *XANTHAN GUM*  
MENGUNAKAN METODE *FACTORIAL DESIGN***

**OLEH**

**Meuthia Nurul isnaeni**

**K 100 140 101**

**Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji  
Fakultas Farmasi  
Universitas Muhammadiyah Surakarta  
Pada hari senin, 16 juli 2018  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat**

**Dewan Penguji:**

**1. Anita Sukmawati, Ph.D., Apt**

**(Ketua Dewan Penguji)**

**2. Erindyah Retno W, Ph.D., Apt**

**(Anggota I Dewan Penguji)**

**3. Suprpto, M.Sc., Apt**

**(Anggota II Dewan Penguji)**

(.....)  
(.....)  
(.....)

**Dekan,**



**Azis Saifudin, Ph.D., Apt**

**NIK. 956**

## PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam naskah publikasi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila kelak terbukti ada ketidakbenaran dalam pernyataan saya di atas, maka akan saya pertanggung jawabkan sepenuhnya.

Surakarta, 16 juli 2018

Penulis



**Meuthia Nurul Isnaeni**

**K 100 140 101**

# STUDI FORMULASI TABLET *SUSTAINED RELEASE* Na-DIKLOFENAK DENGAN MATRIKS EUDRAGIT DAN XANTHAN GUM MENGUNAKAN METODE *FACTORIAL DESIGN*

## Abstrak

Natrium diklofenak merupakan obat antiinflamasi non steroid yang mempunyai efek terapi sebagai antipiretik. Dalam pembuatan tablet *sustained release* diperlukan matriks untuk memperlama waktu tinggal obat dalam tubuh dan mengendalikan pelepasan obat. Tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui pengaruh kombinasi eudragit (ED) dan *xanthan gum* (XG) terhadap sifat fisik granul dan tablet serta profil pelepasan obatnya. Tablet *sustained release* natrium diklofenak pada penelitian ini dibuat dalam empat formula dengan perbandingan konsentrasi eudragit dan *xanthan gum* yaitu formula 1 (3%b/b : 1%b/b); formula 2 (1%b/b : 1%b/b); formula 3 (1%b/b : 2%b/b); dan formula 4 (3%b/b : 2%b/b). Evaluasi sifat fisik granul dan tablet meliputi kecepatan alir, sudut diam, pengetapan, keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, keseragaman kandungan dan disolusi. Data dari evaluasi sifat fisik granul dan tablet diolah dengan *Design expert* 11.0.5.0 model *factorial design* kemudian dianalisis menggunakan *One sample T-test* dengan taraf kepercayaan 95%. Hasil penelitian menunjukkan semakin banyak ED dapat menurunkan kekerasan tablet dan menurunkan kecepatan disolusi, sedangkan semakin banyak XG dapat meningkatkan kecepatan alir, sudut diam dan pengetapan, meningkatkan kekerasan tablet dan meningkatkan kecepatan disolusi. Formula optimum diperoleh perbandingan ED:XG (2,68%b/b : 2%b/b) dengan nilai *desirability* 0,691.

**Kata Kunci:** natrium diklofenak, *xanthan gum*, eudragit, optimasi, *factorial design*

## Abstract

Diclofenac sodium is a non steroidal antiinflammatory drug that has therapeutic effects as an antipyretic. The production of sustained release tablet is needed the matrix to prolong the time to keep of the drug in the body and control the extrication of the drug. The purpose of this research is to know the effect of the eudragit combination (ED) and *xanthan gum* (XG) on the physical characteristic of the granule and the tablet as well as the drug release profile. The sustained release tablet of diclofenac sodium of this research is made in four formulas with the concentration ratio of eudragit (ED) and *xanthan gum* (XG) were the first formula was (3%w/w : 1%w/w); the second formula was (1%w/w : 1%w/w); the third formula was (1%w/w : 2%w/w); and the fourth formula was (3%w/w : 2%w/w). The

evaluation of the physical characteristic of granules and tablets include the flow speed, angle of repose, tapped density, variety of weight, hardness, friability, the uniformity of content, and dissolution. The data was from the evaluation of the physical characteristic of granules and tablets were processed by Design Expert 11.0.5.0 of the factorial design model then analyzed by One sample T-test with 95% of confidence level. The results show that more ED can decrease hardness of the tablet and dissolution speed while more XG can increase the flow speed, angle of repose and tapped density, hardness of tablet, and the dissolution speed. The optimum formula was gotten by the concentration comparison ED:XG (2,68% w/w : 2% w/w) with desirability of 0.691.

**Keywords:** diclofenac sodium, xanthan gum, polymethacrylates, optimization, factorial design.

## 1. PENDAHULUAN

Obat dengan rute oral banyak dipilih dikalangan masyarakat dibandingkan jenis rute lainnya. Seiring berkembangnya teknologi sediaan rute oral semakin berinovasi, salah satunya yaitu tablet dengan sistem lepas lambat (*sustained release*). Menurut Yadav and Jain (2012), sediaan lepas lambat mengendalikan profil pelepasan obat dalam saluran cerna agar mengurangi efek samping obat.

Natrium diklofenak merupakan salah satu obat antiinflamasi non steroid yang bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase yaitu COX-1 dan COX-2. Obat tersebut diindikasikan untuk mengobati nyeri dan berbagai macam peradangan seperti artitis (Dipiro, 2008). Menurut Katzung (2004), natrium diklofenak mempunyai waktu paruh pendek yaitu 1-3 jam. Obat yang mempunyai waktu paruh pendek, dieliminasi lebih cepat dari sirkulasi darah sehingga membutuhkan frekuensi pemberian yang lebih sering (Ma *et al.*, 2008). Peningkatan frekuensi pemberian obat memicu timbulnya fluktuasi kadar obat dalam darah dan terjadinya kegagalan pelepasan obat sehingga menurunkan kepatuhan pasien dan terapi menjadi tidak efisien (Saha and Ray, 2013).

Eudragit L-100 dan xanthan gum dipilih sebagai matriks dalam formulasi *sustained release* tablet natrium diklofenak pada penelitian ini karena *xanthan gum* mampu menghambat pelepasan obat, sedangkan eudragit L-100 memfasilitasi obat untuk berdifusi melalui pori-pori (Asghar *et al.*, 2009). Xanthan gum menghasilkan

*swelling index* yang tinggi pada medium disolusi pH (>7) berkisar antara 32,92% sampai 291,85% ketika di formulasi secara tunggal maupun dikombinasi dengan cashew gum dan HPMC (Ofori-Kwakye *et al.*, 2016). Eudragit L-100 adalah polimer yang larut pada pH 6-7 dan dapat membentuk garam dengan alkali sehingga menghasilkan lapisan yang tahan terhadap cairan lambung namun larut di usus (Rowe *et al.*, 2009).

Penelitian yang dilakukan oleh (Lamoudi *et al.*, 2016), menyatakan bahwa kombinasi matriks Acryl-EZE (*lipophilic*) dan HPMC (*hydrophilic*) dengan rasio FI (8% : 1%); F2 (4% : 0,6%); F3 (4% : 1%); F4 (4% : 1,4%) mampu mempertahankan pelepasan natrium diklofenak 80% setelah 6 jam namun pengaplikasiannya dapat terjadi di lambung dan usus, sehingga akan memberikan efek *gastrointestinal* jika sering digunakan meskipun dengan kadar pelepasan yang minimum.

Berdasarkan hal tersebut, kombinasi matriks eudragit L-100 (berbasis pH) dan *xanthan gum* pada penelitian inidiharapkan dapat menghasilkan sediaan tablet *sustained release* natrium diklofenak yang menghindari pelepasan obat natrium diklofenak di lambung dengan mekanisme pelepasan obat yaitu, matriks *xanthan gum* mengalami *swelling* ketika kontak dengan cairan lambung sedangkan matriks eudragit L-100 akan tetap utuh saat melewati lambung. Pada saat tablet masuk ke usus *xanthan gum* akan tetap mengalami *swelling* dan eudragit L-100 akan tererosi pada pH usus besar yaitu lebih dari pH 7, sehingga membentuk pori di permukaan matriks yang memfasilitasi natrium diklofenak untuk berdifusi. Penggunaan eudragit L-100 dan *xanthan gum* sebagai matriks juga diharapkan dapat menghasilkan formula yang optimum ditentukan dari sifat fisik granul dan tablet serta profil pelepasan obatnya. Profil pelepasan obat dalam penelitian ini ditentukan dengan menganalisis model pelepasan obat orde nol, orde satu, dan *higuchi* untuk melihat mekanisme dan model pelepasan obat yang paling baik ditinjau dari nilai koefisien korelasinya.

## 2. METODE

### 2.1 Alat dan bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu alat-alat gelas (*pyrex*), batang pengaduk, ayakan nomor 12 dan 14, oven, corong uji sifat alir, volumenometer (*Dual Tapped Density*-DTD 22), mesin pencetak tablet (Korsch EK-0), alat uji kekerasan (*Hardness Tester* LIH-1), alat uji kerapuhan (*Friability Tester* LIC-2), spektrofotometer (*Genesys 10s Uv-Vis*).

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu obat natrium diklofenak (Brataco), eudragit L-100 (*Asian pharma*), *xanthan gum* (*Pharmaceutical grade*), magnesium stearat (Brataco), amilium manihot (*Pharmaceutical grade*), laktosa (*Pharmaceutical grade*), kalium fosfat (*Pharmaceutical grade*), natrium hidroksida (1.0633.291.000), dan akuades (Mitra medika).

### 2.2 Perhitungan Dosis Natrium Diklofenak

Banyak sedikitnya obat yang dibutuhkan oleh tubuh perlu disesuaikan dengan parameter-farmakokinetiknya seperti durasi kerja yang diinginkan, kecepatan eliminasi obat dan konsentrasi terapeutik yang harus dicapai (Wikarsa dan Valentina, 2011). Dosis lazim natrium sebesar 50 mg dan dosis natrium diklofenak untuk sediaan lepas lambat sebesar 100-200 mg (Aberg *et al.*, 2009) sedangkan menurut Medscape (2011), dosis *extended release* natrium diklofenak 100 mg sekali sehari. Berdasarkan pertimbangan tersebut, dosis awal natrium diklofenak yang digunakan untuk menghitung dosis natrium diklofenak sebesar 100 mg. Menurut Honorion Benzene (2011), natrium diklofenak mempunyai volume distribusi 0,12-0,17 L/Kg dan konsentrasi plasma 1-1,5 µg/mL (Medscape, 2011) serta  $t_{1/2}$  eliminasi 1-3 jam (Katzung, 2004), sehingga :

$$V_d \text{ natrium diklofenak} = 0,12 \text{ L/Kg} \times 70 \text{ Kg} = 8,4 \text{ L} = 8400 \text{ mL}$$

$$K_{\text{eliminasi}} (K_{\text{el}}) = \frac{0,693}{t_{1/2} \text{ eliminasi}} = \frac{0,693}{3} = 0,231/\text{jam}$$

Rumus Konstanta Kecepatan Reaksi Orde 0 :

$$\text{Rate in} = \text{rate out} = K_{r^0} = C_t \times K_{\text{el}} \times V_d$$

$$K_{r^0} = 1 \text{ µg/mL} \times 0,231 \text{ jam}^{-1} \times 8400 \text{ mL} = 1940,4 \text{ µg/jam}$$

Rumus Dosis Sediaan *Sustained Release* :



$$W = Di + (Kr^{\circ} \times h)$$

$$W = 100000 \mu\text{g} + (1940,4 \mu\text{g/jam} \times 24 \text{ jam})$$

$$= 100000 \mu\text{g} + 46569,6 \mu\text{g} = 0,15656 \text{ g/tablet}$$

Jadi, dosis natrium diklofenak dengan waktu penjagaan 24 jam adalah 0,15 g/tablet

### 2.3 Formula Tablet *Sustained Release* Natrium Diklofenak

Faktor dan level formula tertera pada Tabel 1 dan formula tablet *sustained release* natrium diklofenak berdasarkan *factorial design* tertera pada Tabel 2 dan 3.

. Tabel 1. Penentuan faktor dan level formula tablet

*sustained release* natrium diklofenak

Faktor	Level	
	Tinggi	Rendah
Eudragit (ED)	180 mg	60 mg
<i>Xanthan gum</i> (XG)	120mg	60 mg

Tabel 2. Formula per tablet *sustained release* natrium diklofenak

Formula	Na Diklofenak (mg)	ED (mg)	XG (mg)	Laktosa (mg)	Amilum (mg)	Mg Stearat (mg)	Bobot total (mg)
1	150	180	60	107,25	50	2,75	550
2	150	60	60	227,25	50	2,75	550
3	150	60	120	167,25	50	2,75	550
4	150	180	120	47,25	50	2,75	550

Tabel 3. Formula untuk 200 tablet *sustained release* natrium diklofenak

Formula	Na Diklofenak (g)	ED (g)	XG (g)	Laktosa (g)	Amilum (g)	Mg Stearat (g)	Bobot total (g)
1	30	36	12	21,45	10	0,55	110
2	30	12	12	45,45	10	0,55	110
3	30	12	24	33,45	10	0,55	110
4	30	36	24	9,45	10	0,55	110

## 2.4 Pembuatan granul

Natrium diklofenak 30 gram dicampur hingga homogen dengan eudragit, *xanthan gum*, dan laktosa dengan jumlah eudragit, *xanthan gum*, dan laktosa masing-masing formula terdapat pada Tabel 3 (campuran pertama). Amilum 10 gram dilarutkan dengan akuades 100 mL dan dipanaskan sampai terbentuk mucilago kemudian ditambahkan sedikit demi sedikit ke dalam campuran pertama hingga terbentuk massa granul yang baik yaitu 40 mL. Granul diayak menggunakan ayakan nomor 12 kemudian dimasukkan ke dalam oven selama 24 jam dengan suhu 60°C. Granul kering diayak menggunakan ayakan nomor 14, kemudian ditambahkan magnesium stearat hingga homogen.

## 2.5 Pemeriksaan sifat fisik granul

Sifat fisik granul sebelum dicetak diuji dengan tujuan untuk menjamin granul telah memenuhi persyaratan. Uji granul yang dilakukan dalam penelitian ini meliputi kecepatan alir, sudut diam dan pengetapan.

### 2.5.1 Kecepatan alir

Granul 100 gram dimasukkan ke dalam corong uji secara melingkar dengan ujung corong yang tertutup. Tutup corong dibuka sehingga granul mengalir dan dicatat waktunya dari pertama kali granul mengalir sampai granul berhenti mengalir menggunakan *stopwatch*. Kecepatan alir dapat dihitung dengan membagi bobot granul (100 gram) dengan waktu (detik) granul mengalir. Pengujian kecepatan alir dilakukan sebanyak tiga kali replikasi.

### 2.5.2 Sudut diam

Seratus gram granul dari uji kecepatan alir yang membentuk kerucut setelah selesai mengalir dari corong uji kecepatan alir diukur tingginya dengan penggaris dan diameternya menggunakan jangka sorong. Pengujian dilakukan sebanyak tiga kali replikasi selanjutnya dihitung sudut diam menggunakan Persamaan 1.

$$\text{Tg}\alpha = \frac{h \text{ (tinggi kerucut)}}{r \text{ (jari-jari kerucut)}} \quad (1)$$

(Shah *et al.*, 2008)

### 2.5.3 Pengetapan

Granul dimasukkan kedalam gelas ukur hingga 100 mL dianggap sebagai  $V_0$  (volume mula-mula). Gelas ukur dipasang pada alat volumenometer kemudian dilakukan pengetapan 10 kali, 500 kali, 1250 kali untuk melihat kekuatan dan kestabilan granul. Jika perbedaan antara  $V_{500}$  dan  $V_{1250}$  kurang dari 2 mL maka  $V_{1250}$  adalah volume setelah pengetukan ( $V_f$ ) dan jika melebihi 2 ml, diulangi peningkatan seperti pengetukan 1250 hingga perbedaan antara pengukuran diulangi kurang dari 2 mL. Nilai pengetapan dihitung menggunakan persamaan 2.

$$T=100 \times \left( \frac{V_0 - V_f}{V_0} \right) \quad (2)$$

(Depkes RI, 2014)

## 2.6 Pemeriksaan sifat fisik tablet

Tablet yang telah diperoleh dilakukan pemeriksaan sifat fisiknya untuk menjamin kualitas dari tablet. Uji sifat fisik tablet yang dilakukan dalam penelitian ini meliputi keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, keseragaman kandungan dan disolusi.

### 2.6.1 Keseragaman bobot tablet

Tiga puluh tablet ditimbang satu persatu kemudian dari data yang sudah diperoleh dihitung rata-rata, standar deviasi, dan nilai CV.

### 2.6.2 Kekerasan tablet

Tablet diletakkan ditengah alat *hardness tester* secara horisontal dengan skala awal 0 kemudian diputar ulir pada alat hingga tablet retak. Pengujian dilakukan terhadap 5 buah tablet. Hasil skala kekerasan tablet terbaca pada alat.

### 2.6.3 Kerapuhan tablet

Dua puluh tablet yang sudah dibebasdebukan kemudian ditimbang dimasukkan kedalam *friabilator* dan diputar selama 4 menit dengan kecepatan duapuluh lima putaran per menit. Dibebasdebukan kembali tablet dan ditimbang. Percobaan dilakukan sebanyak 3 kali replikasi selanjutnya dihitung selisih beratnya dalam persen. Nilai kerapuhan dihitung dengan persamaan 3.

$$\text{Kerapuhan} = \frac{W_0 - W}{W_0} \times 100\% \quad (3)$$

Keterangan :

$W_0$  = Berat tablet sebelum pengujian;  $W$  = Berat tablet sesudah pengujian

(Pratiwi, 2010)

## 2.7 Penentuan panjang gelombang maksimum

Natrium diklofenak 50 mg dilarutkan dalam 10 mL dapar fosfat pH 7,6. Limapuluh mikroliter dari larutan stok 50 mg% (50 mg/100 mL) diambil kemudian diencerkan dengan dapar fosfat pH 7,6 hingga 100 mL. Larutan tersebut kemudian dibaca pada panjang gelombang 200-300 nm dan panjang gelombang dengan serapan maksimum diketahui hasilnya.

## 2.8 Pembuatan kurva baku

Natrium diklofenak dalam bentuk serbuk sebanyak 68 mg dilarutkan dalam 10 mL natrium hidroksida 0,1 N kemudian diencerkan dengan air hingga 100 mL. Pembuatan kurva baku dilakukan dengan membaca serapan natrium diklofenak yang diambil dari larutan stok 68 mg% (68 mg/100mL) dengan konsentrasi 1,02; 1,36; 1,7; 2,04; 2,38; 2,72; 3,06; 3,4 mg% kemudian ditambahkan dengan dapar fosfat 7,6 hingga 5 mL dan dibaca kadarnya pada panjang gelombang 276 nm.

## 2.9 Keseragaman kandungan

Keseragaman kandungan dilakukan dengan cara menimbang 10 tablet lepas lambat natrium diklofenak satu persatu, kemudian masing-masing tablet digerus dan ditimbang 100 mg. Serbuk dari masing-masing tablet yang sudah digerus, satu persatu dilarutkan dengan dapar fosfat pH 7,6 hingga 250 mL kemudian disaring. Larutan natrium diklofenak 250 mL yang sudah disaring selanjutnya diambil sebanyak 1000  $\mu$ L untuk diencerkan dengan dapar fosfat pH 7,6 hingga 5 mL. Masing-masing larutan sampel dibaca kadarnya menggunakan *spektrofotometer* pada pajang gelombang 276 nm.

## 2.10 Disolusi tablet

### 2.10.1 Pembuatan larutan dapar fosfat pH 7,6

Kalium hidrogen fosfat ditimbang 27,22 gram kemudian dilarutkan dengan air bebas CO<sub>2</sub> hingga 1 L. Natrium hidroksida 8,00 gram dilarutkan dalam air bebas

CO<sub>2</sub> sebanyak 1 L. Dua ratus limapuluh mililiter KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> dan 200 mL natrium hidroksida diambil, dicampur dan diencerkan dengan air bebas CO<sub>2</sub> hingga 1 L, pH larutan diatur hingga pH 7,6 dengan penambahan natrium hidroksida atau KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>.

#### 2.10.2 Uji disolusi

Uji disolusi dilakukan dengan memasukkan tablet ke dalam alat USP tipe XXIII, diputar dengan kecepatan 50 rpm dengan jarak pengaduk dayung dari dasar adalah 2,5 cm yang diisi media disolusi berupa dapar fosfat pH 7,6 sebanyak 900 mL. Suhu media dipertahankan pada 37°±0,5°. Pengujian pada dilakukan selama 8 jam dengan pengambilan sejumlah larutan pada menit ke 0, 15, 30, 60, 120, 240, 480 sebanyak 5 mL untuk ditetapkan kadarnya. Setiap pengambilan sampel diganti dengan media disolusi yang baru. Penetapan kadar dilakukan dengan pembacaan absorbansi larutan pada panjang gelombang 276 nm (Depkes RI, 2014).

Kecepatan disolusi dapat dihitung dengan membagi kadar terdisolusi (mg) yang diperoleh dari setiap menit pengambilan larutan dengan lamanya waktu pengujian disolusi (jam). Selain itu, dengan menghitung nilai k dari *slope* persamaan regresi linier yang diperoleh dari orde nol ( $F = K_0 \times t$ ); orde satu ( $\log M_t = \log M_0 - kt/2,303$ ); *higuchi* ( $F = k_H \sqrt{t}$ ) pada masing-masing formula. Pengujian disolusi dilakukan tiga kali replikasi.

### 2.11 Penentuan model pelepasan obat

#### 2.11.1 Kinetika orde nol (*zero order kinetics*)

Kinetika *zero order* merupakan pola pelepasan obat yang tidak tergantung pada kadar awal yang dilakukan dengan cara memplotkan jumlah pelepasan obat terhadap waktu. Persamaan untuk *zero order reaction* dihitung dengan Persamaan 4.

$$F = K_0 \times t \quad (4)$$

Keterangan:

F = Fraksi obat yang terlarut pada waktu t (mg); K<sub>0</sub> = tetapan orde nol (mg/jam); t = waktu (jam)

(Costa dan Lobo, 2001)

#### 2.11.2 Kinetika orde satu (*first order kinetics*)

Kinetika orde satu merupakan pola pelepasan yang bergantung pada konsentrasi. Kinetika reaksi orde satu dihitung dengan memplotkan logaritma jumlah obat yang tersisa terhadap waktu. Nilai kinetika orde satu dapat dihitung dengan persamaan 5.

$$\text{Log } M_t = \text{Log } M_0 - kt/2,303 \quad (5)$$

Keterangan:

$M_t$  = Konsentrasi obat yang terlarut pada waktu  $t$  (mg)

$M_0$  = konsentrasi awal obat (mg)

$k$  = konstanta pelepasan orde 1 ( $\text{menit}^{-1}$ )

(Costa dan Lobo, 2001)

#### 2.11.3 Kinetika pelepasan model Higuchi

Kinetika pelepasan model higuchi dihitung dengan memplotkan jumlah obat terdisolusi dengan akar waktu. Nilai kinetika pelepasan model higuchi dapat dihitung dengan persamaan 6.

$$F = k_H \sqrt{t} \quad (6)$$

Keterangan:

$F$  = fraksi obat yang terlarut (mg) ;  $k_H$  = tetapan orde higuchi ( $\text{mg/jam}^{1/2}$ ) ;  $t$  = waktu (jam)

(Costa dan Lobo, 2001)

### 2.12 Analisis data

Data-data hasil uji sifat fisik granul dan tablet dibandingkan dengan referensi kemudian data yang telah diperoleh dianalisis dengan *Design expert 11.0.5.0* menggunakan metode *factorial design* untuk memperoleh formula yang optimum. Hasil formula optimum diuji dengan membandingkan nilai prediksi dari *factorial design* dengan nilai hasil verifikasi menggunakan *SPSS one sample T-test*.

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Pemeriksaan sifat fisik granul dan tablet *sustained release* natrium diklofenak dilakukan untuk mengetahui apakah sifat fisik granul dan tablet telah memenuhi persyaratan yang telah ditentukan. Uji sifat fisik granul dan tablet meliputi kecepatan alir, sudut diam, pengetapan, keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan,

keseragaman kandungan, dan kecepatan disolusi. Hasil pemeriksaan sifat fisik granul dan tablet dapat dilihat pada Tabel 4 dan Tabel 5

Tabel 4. Hasil uji sifat fisik granul tablet *sustained release* natrium diklofenak

Pemeriksaan	FI	FII	FIII	FIV
Kecepatan alir (g/detik)	10,7±0,29	11,2±0,29	13,2±0,21	12,0±0,88
Sudut diam(°)	18,4±0,29	19,9±0,06	19,2±1,25	18,8±0,52
Pengetapan (%)	4,5±1,53	9±1,15	4,5±0,58	2±0,58

Tabel 5. Hasil uji sifat fisik tablet *sustained release* natrium diklofenak

Pemeriksaan	FI	FII	FIII	FIV
Keseragaman bobot (CV%)	4,5	3,3	3	2,8
Kekerasan (Kg)	12,74±0,30	15,54±0,95	16,05±2,14	13,59±3,08
Kerapuhan (%)	0,27±0,17	0,41±0,16	2,34±1,15	0,14±0,05
Keseragaman kandungan(%)	100±6,89	103±5,57	98±6,82	101±4,42
Kecepatan disolusi (mg/jam)	33,88±0,38	17,17±1,53	9,54±0,30	14,21±3,07

Keterangan : FI (formula 1); FII (formula 2); Formula III (formula 3); Formula IV

(formula 4)

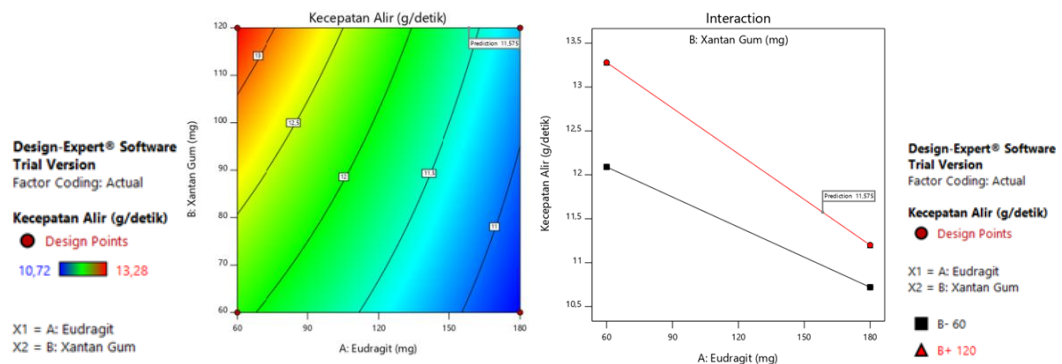
Selain dapat memprediksi formula yang optimum, *software design expert factorial design* juga dapat menunjukkan persamaan efek dan interaksi yang terjadi antara eudragit dan *xanthan gum*. Besarnya efek dan interaksi yang terjadi tercantum pada Tabel 6.

Tabel 6. Persamaan hasil optimasi efek dan interaksi terhadap sifat fisik granul dan tablet *sustained release* natrium diklofenak

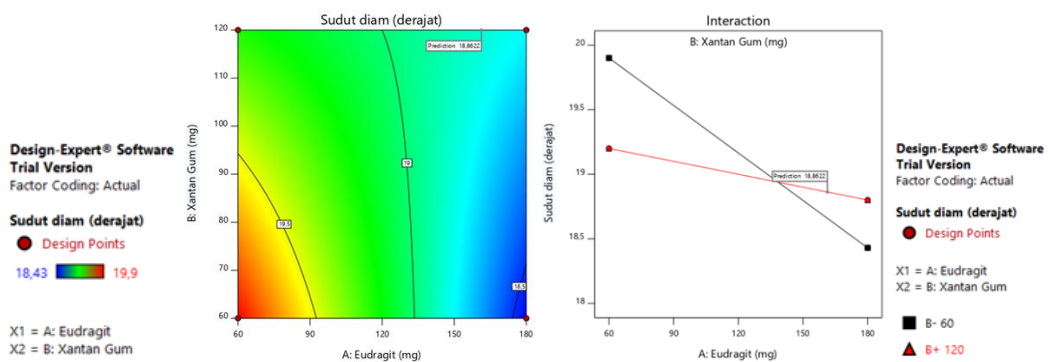
Pemeriksaan	Persamaan
Kecepatan alir (g/detik)	$Y = 11,82 - 0,8652A + 0,4175B - 0,1775AB$
Sudut diam (°)	$Y = 19,08 - 0,4675A - 0,0825B + 0,2675AB$
Pengetapan (%)	$Y = 5,00 - 1,75A - 1,75B + 0,5000AB$
Keseragaman Bobot (mg)	$Y = 3,40 + 0,25000A - 0,5000B - 0,3500AB$
Kekerasan (Kg)	$Y = 14,48 - 1,32A + 0,3400B + 0,0850AB$
Kerapuhan (%)	$Y = 0,7800 - 0,5750A + 0,4400B - 0,5050AB$
Keseragaman Kandungan (mg)	$Y = 150,57 + 0,2750A - 1,23B + 2,48AB$
Kecepatan Disolusi (mg/jam)	$Y = 18,70 + 5,34A - 6,82B - 3,01AB$

Keterangan : Y= respon, A= Efek eudragit, B = Efek *xanthan gum* , AB = Interaksi eudragit dan *xanthan gum*.

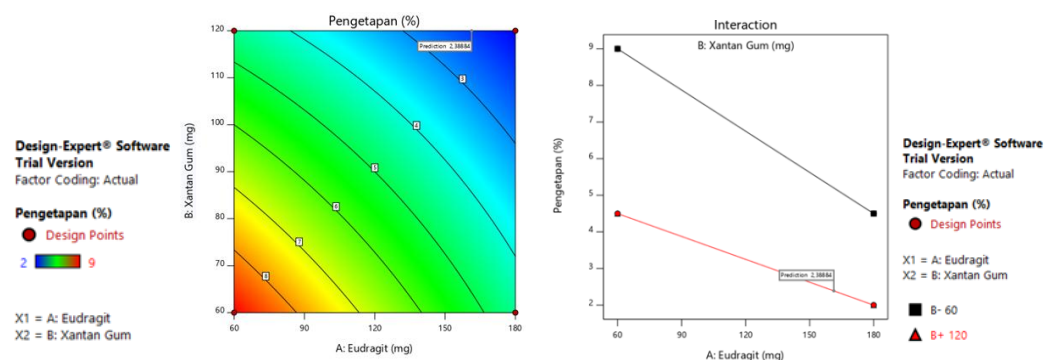
*Design expert factorial design* juga dapat menunjukkan hasil *contour plot* dan grafik interaksi dari masing-masing pengujian antara eudragit dan xanthan gum. Hasil *contour plot* dan grafik interaksi sifat fisik granul dapat dilihat pada Gambar 1.



(a)



(b)



(c)

Gambar 1. *Contour plot* dan grafik interaksi antara eudragit dan *xanthan gum* terhadap (a) kecepatan alir, (b) sudut diam, (c) pengetapan granul tablet *sustained release* natrium diklofenak.



Granul dikatakan baik jika memiliki kecepatan alir lebih dari 10 g/detik (Kharimah et al., 2017). Dalam penelitian ini kecepatan alir granul tablet *sustained release* natrium diklofenak formula I sampai IV telah memenuhi persyaratan lebih dari 10 g/detik sehingga granul dari empat formula tersebut mempunyai kecepatan alir yang baik. Hasil pemeriksaan kecepatan alir granul paling baik yaitu formula III dengan komposisi *xanthan gum* lebih banyak daripada eudragit (Tabel 4).

Hasil analisis menggunakan metode factorial design diperoleh persamaan seperti pada Tabel 6. Berdasarkan persamaan tersebut, nilai negatif menunjukkan penurunan kecepatan alir granul sebaliknya nilai positif menunjukkan peningkatan kecepatan alir granul. Pada Gambar 1a menunjukkan *contour plot* dan grafik interaksi antara eudragit dan *xanthan gum* terhadap kecepatan alir granul. *Contour plot* hasil kombinasi eudragit level tinggi dengan *xanthan gum* level rendah menurunkan kecepatan alir granul (biru) sebaliknya kombinasi eudragit level rendah dengan *xanthan gum* level tinggi menunjukkan peningkatan kecepatan alir (merah) sedangkan grafik interaksi menunjukkan bahwa kombinasi *xanthan gum* level rendah yang diiringi dengan kenaikan level eudragit menurunkan kecepatan alir granul (garis hitam), *xanthan gum* level tinggi diiringi kenaikan level eudragit juga menurunkan kecepatan alir granul (garis merah).

Penurunan kecepatan alir granul disebabkan oleh eudragit yang mempunyai sifat alir yang jelek karena pada grafik interaksi (Gambar 1) menunjukkan bahwa *xanthan gum* level tinggi dengan kenaikan level eudragit (garis merah) tetap menurunkan kecepatan alir granul. Hal tersebut menunjukkan bahwa peningkatan level *xanthan gum* tidak meningkatkan kecepatan alir jika level eudragit juga meningkat, sehingga dibutuhkan jumlah *xanthan gum* yang lebih banyak untuk memperbaiki kecepatan alir.

Penentuan sifat alir granul dapat dilihat juga dari nilai sudut diamnya. Nilai sudut diam  $\leq 30^\circ$  menunjukkan aliran sangat baik, nilai  $30^\circ$ -  $40^\circ$  menunjukkan aliran sedang (Cicilia, 2013). Pada Tabel 4 dapat dilihat hasil sudut diam granul dari empat formula tablet *sustained release* natrium diklofenak  $18,4$ - $19,9^\circ$ , artinya aliran granul sangat baik. Berdasarkan persamaan pada Tabel 6, nilai negatif menunjukkan penurunan sudut diam sebaliknya nilai positif menunjukkan

peningkatan sudut diam granul. Pada Gambar 1b menunjukkan hasil *contour plot* dan grafik interaksi antara eudragit dan *xanthan gum* terhadap sudut diam granul.

*Contour plot* kombinasi eudragit level tinggi dan *xanthan gum* level rendah menurunkan sudut diam granul (biru) sebaliknya kombinasi eudragit level rendah dan *xanthan gum* level rendah meningkatkan sudut diam granul (merah). Grafik interaksi antara *xanthan gum* level rendah diiringi dengan kenaikan level eudragit menurunkan sudut diam dari granul (garis hitam) dan *xanthan gum* level tinggi diiringi dengan kenaikan level dari eudragit juga menurunkan sudut diam dari granul (garis merah). Hal tersebut menunjukkan bahwa eudragit berpengaruh terhadap penurunan sudut diam granul tablet *sustained release* natrium diklofenak.

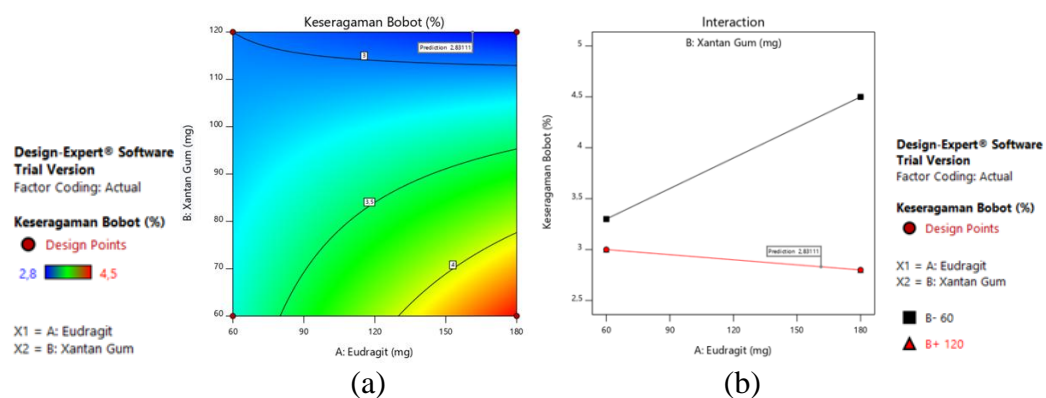
Uji sifat granul yang terakhir yaitu pengetapan. Pengetapan merupakan parameter kekuatan dan kestabilan dari serbuk, semakin kecil nilai pengetapan dari granul maka granul semakin baik. Granul yang baik mempunyai indeks pengetapan <20% (Khaidir et al., 2015). Pada Tabel 4 dapat dilihat hasil dari formula I sampai IV telah memenuhi persyaratan kurang dari duapuluh persen, artinya pengetapan granul tablet *sustained release* natrium diklofenak baik.

Hasil persamaan efek dan interaksi hubungan antara eudragit dan *xanthan gum* terhadap pengetapan granul dapat dilihat pada Tabel 6. Berdasarkan persamaan efek dan interaksi tersebut, nilai negatif menunjukkan penurunan pengetapan sebaliknya nilai positif menunjukkan peningkatan pengetapan granul. Pada Gambar 1c menunjukkan hasil *contour plot* dan grafik interaksi antara eudragit dan *xanthan gum* terhadap pengetapan granul.

*Contour plot* kombinasi eudragit level tinggi dan *xanthan gum* level tinggi menurunkan nilai pengetapan (biru) dan kombinasi eudragit level rendah dan *xanthan gum* level rendah meningkatkan nilai pengetapan (merah) sedangkan grafik interaksi antara *xanthan gum* rendah diiringi dengan kenaikan level dari eudragit menurunkan nilai pengetapan (garis hitam) dan *xanthan gum* level tinggi diiringi dengan kenaikan level eudragit juga menurunkan nilai pengetapan sehingga dari hasil *contour plot* dan grafik interaksi dapat menunjukkan bahwa eudragit berpengaruh menurunkan pengetapan granul tablet *sustained release* natrium diklofenak.

Uji sifat fisik tablet yang pertama adalah keseragaman bobot. Pada Tabel 5 menunjukkan bahwa formula 1 sampai 4 telah memenuhi persyaratan  $CV < 5\%$ , artinya keseragaman bobot yang dihasilkan baik (Pratiwi, 2010). Keseragaman bobot tablet juga ditentukan dari sifat alir granul, apabila sifat alir granul baik maka keseragaman bobot menjadi semakin seragam (Malika, 2014).

Hasil persamaan efek dan interaksi keseragaman bobot tablet dapat dilihat pada Tabel 6. Berdasarkan persamaan efek dan interaksi, *xanthan gum* (-0,5000B) paling berpengaruh dalam menurunkan keseragaman bobot tablet. Semakin banyak komposisi *xanthan gum*, keseragaman bobot tablet menjadi semakin baik (Anggraini, 2008). Penelitian lain yang dilakukan oleh Suprpto (2013), tentang formulasi sediaan tablet lepas lambat teofilin dengan matriks etilselulosa dan *xanthan gum* menggunakan metode simplex lattice design juga menyatakan bahwa semakin banyak komposisi *xanthan gum* CV keseragaman bobot semakin baik. Hasil *contour plot* dan grafik interaksi eudragit dan *xanthan gum* terhadap keseragaman bobot tablet dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. (a) *Contour plot* keseragaman bobot tablet kombinasi eudragit dan *xanthan gum*, (b) Grafik interaksi antara level eudragit dan *xanthan gum* terhadap keseragaman bobot tablet *sustained release* natrium diklofenak.

Pada Gambar 2a menunjukkan hasil *contour plot* eudragit level rendah dan *xanthan gum* level rendah dapat menurunkan keseragaman bobot tablet (biru) sebaliknya eudragit level tinggi dengan *xanthan gum* level rendah dapat meningkatkan keseragaman bobot tablet (merah). Grafik interaksi eudragit dan

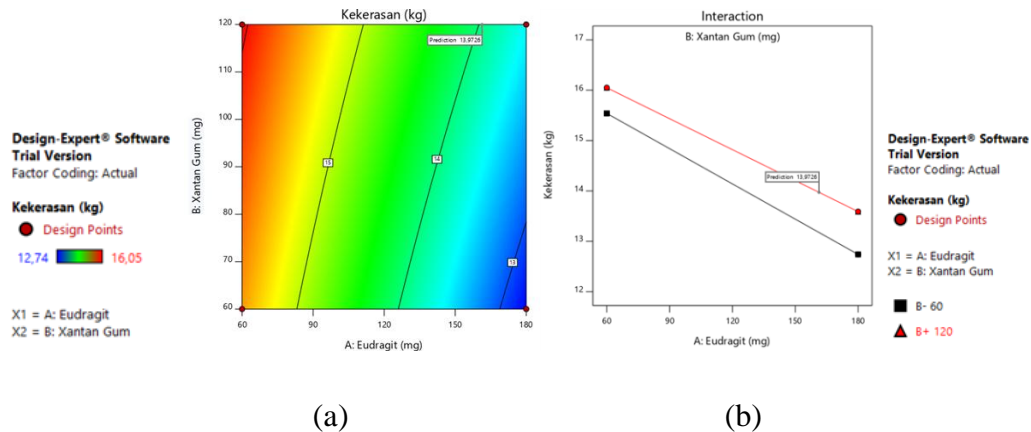
*xanthan gum* pada Gambar 2b menunjukkan *xanthan gum* level rendah diiringi dengan kenaikan level eudragit meningkatkan keseragaman bobot tablet (garis hitam) sedangkan *xanthan gum* level tinggi dengan kenaikan level eudragit menurunkan keseragaman bobot tablet (garis merah). Hasil interaksi antara eudragit dan *xanthan gum* tersebut menunjukkan bahwa *xanthan gum* berpengaruh menurunkan keseragaman bobot dari tablet.

Evaluasi sifat fisik tablet yang kedua yaitu kekerasan tablet. Tablet lepas lambat mempunyai kekerasan minimum 10-20 Kg (Kharimah *et al.*, 2017). Dalam penelitian ini kekerasan tablet formula I sampai IV telah memenuhi persyaratan berada dalam rentang 10-20 Kg (Tabel 5) Formula yang memiliki nilai kekerasan paling tinggi adalah formula III dengan jumlah *xanthan gum* lebih banyak daripada eudragit sedangkan formula yang memiliki kekerasan paling rendah yaitu formula I yaitu yang mempunyai jumlah eudragit lebih banyak daripada *xanthan gum* (Tabel 5). Kekerasan tablet dipengaruhi oleh tekanan kompresi saat penabletan. Selain itu, dipengaruhi juga oleh sifat alir dari granul, granul yang mempunyai sifat alir yang konstan maka akan stabil saat di kompresi (Mahardika *et al.*, 2017).

Berdasarkan hasil analisis *factorial design* diperoleh persamaan efek dan interaksi hubungan antara eudragit dan *xanthan gum* terhadap keseragaman bobot tablet (Tabel 6). Hasil analisis menunjukkan bahwa *xanthan gum* (+0,3400B) berpengaruh meningkatkan kekerasan tablet karena sifat *xanthan gum* yang dapat membentuk gel ketika dikombinasi dengan polisakarida lain sehingga memiliki daya rekat antar partikel yang tinggi ketika di formulasi (Iskandarsyah *et al.*, 2010).

Pada Gambar 3a menunjukkan hasil *contour plot* kombinasi eudragit level tinggi dan *xanthan gum* level rendah menurunkan kekerasan tablet (biru) sebaliknya kombinasi eudragit level rendah dengan *xanthan gum* level tinggi meningkatkan kekerasan tablet (merah) sedangkan Gambar 3b menunjukkan interaksi *xanthan gum* level rendah dan *xanthan gum* level tinggi dengan kenaikan level eudragit menurunkan kekerasan tablet (garis hitam dan garis merah). Hasil interaksi tersebut menunjukkan bahwa kombinasi eudragit dan *xanthan gum* menurunkan kekerasan tablet. Hasil *contour plot* dan grafik interaksi eudragit dan

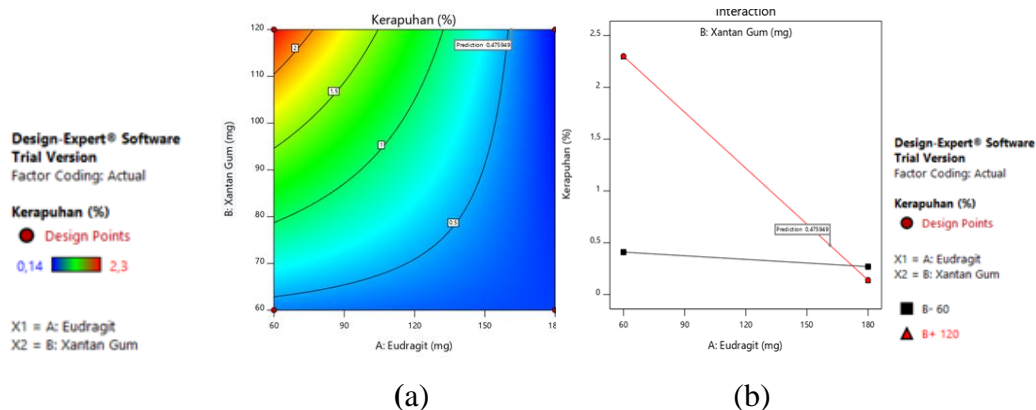
*xanthan gum* terhadap kekerasan tablet *sustained release* natrium diklofenak dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. (a) *Contour plot* kekerasan tablet kombinasi eudragit dan *xanthan gum*, (b) Grafik interaksi antara level eudragit dan *xanthan gum* terhadap kekerasan tablet *sustained release* natrium diklofenak.

Hasil uji sifat fisik tablet yang ketiga yaitu kerapuhan. Pada Tabel 5 menunjukkan kerapuhan tertinggi yaitu formula I sedangkan kerapuhan terendah yaitu formula IV. Kerapuhan tablet yang baik yaitu yang memiliki nilai kerapuhan kurang dari 1 % (Andriana and Chabib, 2014), artinya formula IV memiliki nilai kerapuhan tablet yang baik dibandingkan formula I. Faktor-faktor yang mempengaruhi nilai kerapuhan tablet yang salah satunya yaitu kekerasan tablet. Semakin keras tablet menyebabkan susah lepasnya partikel dari tablet karena ikatan antar partikelnya menjadi semakin kuat (Rashati and Rohmah, 2016)

Berdasarkan hasil analisis *factorial design* diperoleh persamaan efek dan interaksi antara eudragit dan *xanthan gum* terhadap kerapuhan tablet (Tabel 6). Hasil analisis menunjukkan eudragit (-0,5750A) paling berpengaruh menurunkan kerapuhan tablet. Hal tersebut berlawanan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Suprpto, 2013), bahwa semakin banyak *xanthan gum* tablet menjadi semakin tidak rapuh. *Xanthan gum* selain sebagai matriks juga memiliki sifat sebagai *gelling agent* yang dapat meningkatkan ikatan antar partikel granulnya sehingga membuat tablet menjadi tidak rapuh (Rowe *et al.*, 2009). Hasil *contour plot* dan grafik interaksi eudragit dan *xanthan gum* terhadap kerapuhan tablet *sustained release* natrium diklofenak dapat dilihat pada Gambar 4.



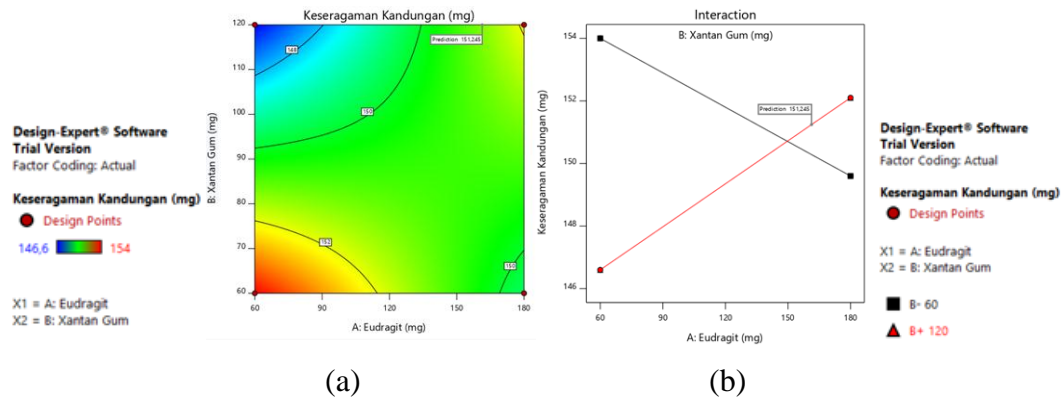
Gambar 4.(a) *Contour plot* kerapuhan tablet kombinasi eudragit dan *xanthan gum*,  
(b) Grafik interaksi antara level eudragit dan *xanthan gum* terhadap kekerasan  
Tablet *sustained release* natrium diklofenak.

Pada Gambar 4a menunjukkan *contour plot* kombinasi eudragit level tinggi dan *xanthan gum* level rendah menurunkan kerapuhan tablet (biru) sebaliknya kombinasi eudragit level rendah dengan *xanthan gum* level tinggi meningkatkan kerapuhan tablet (merah) sedangkan Gambar 4b menunjukkan interaksi *xanthan gum* level rendah dengan kenaikan level eudragit menurunkan kerapuhan tablet (garis hitam) sedangkan *xanthan gum* level tinggi dengan kenaikan level eudragit juga menurunkan kerapuhan tablet (garis merah). Hal tersebut menunjukkan bahwa penurunan kerapuhan tablet dipengaruhi oleh *xanthan gum* karena pada Gambar 4b menunjukkan bahwa ketika jumlah *xanthan gum* lebih banyak daripada eudragit penurunan grafik (garis merah) semakin tajam.

Selain itu, untuk mengetahui mengetahui homogenitas zat aktif dari masing-masing tablet yang sudah dibuat maka dilakukan uji keseragaman kandungan. Menurut Depkes RI (1995), syarat zat aktif yang ada pada tablet pada rentang 85-115% untuk 10 unit sediaan. Pada Tabel 5 terlihat bahwa keseragaman kandungan dari formula I sampai IV telah memenuhi persyaratan terletak antara rentang 85-115%, artinya homogenitas natrium diklofenak dalam setiap tablet *sustained release* natrium diklofenak memenuhi persyaratan.

Hasil analisis *factorial design* diperoleh persamaan efek dan interaksi hubungan antara eudragit dan *xanthan gum* terhadap keseragaman kandungan (Tabel 6). Hasil persamaan menunjukkan eudragit (+0,2750A) paling berpengaruh meningkatkan keseragaman kandungan tablet sebaliknya *xanthan gum* (-1,23B)

menurunkan keseragaman kandungan tablet *sustained release* natrium diklofenak. Hasil *contour plot* dan grafik interaksi eudragit dan *xanthan gum* terhadap keseragaman kandungan tablet dilihat pada Gambar 5.



Gambar 5. (a) *Contour plot* keseragaman kandungan tablet kombinasi eudragit dan *xanthan gum*, (b) Grafik interaksi antara level eudragit dan *xanthan gum* terhadap keseragaman kandungan tablet *sustained release* natrium diklofenak.

Pada Gambar 5a menunjukkan *contour plot* kombinasi eudragit level rendah dan *xanthan gum* level tinggi menurunkan keseragaman kandungan tablet (biru) sebaliknya kombinasi eudragit level rendah dengan *xanthan gum* level rendah meningkatkan keseragaman kandungan (merah) sedangkan Gambar 5b menunjukkan interaksi kombinasi *xanthan gum* level rendah dengan kenaikan level eudragit menurunkan keseragaman kandungan tablet (garis hitam) dan *xanthan gum* level tinggi dengan kenaikan level eudragit meningkatkan keseragaman kandungan tablet *sustained release* natrium diklofenak (garis merah). Hal tersebut menunjukkan bahwa eudragit dan *xanthan gum* sama-sama dominan karena ketika jumlah *xanthan gum* banyak keseragaman kandungan meningkat sedangkan ketika jumlah eudragit banyak keseragaman kandungan menurun.

Hasil uji sifat fisik tablet yang terakhir dalam penelitian ini yaitu uji disolusi tablet. Disolusi menggambarkan proses terlarutnya obat dari sediaan ke medium disolusi. Jumlah natrium diklofenak yang terdisolusi (mg) dibandingkan dengan waktu (menit) seperti pada Gambar 6. Pada Gambar 7 menunjukkan log jumlah natrium diklofenak awal ( $M_0$ ) dikurangi jumlah natrium diklofenak terdisolusi ( $M_t$ ) dalam satuan miligram dibandingkan dengan waktu (menit). Selain itu, dibuat grafik

hubungan antara jumlah natrium diklofenak terdisolusi (mg) terhadap akar waktu (menit<sup>1/2</sup>) yang dapat dilihat pada Gambar 8.

Mekanisme pelepasan obat dalam penelitian ini dianalisis menggunakan mekanisme pelepasan orde nol, orde satu dan model *higuchi* (Tabel 7) dengan membandingkan hasil koefisien korelasi  $r$  dengan  $r$  tabel untuk melihat linieritasnya. Nilai  $r$  tabel ( $n-2= 5$ , taraf kepercayaan 95%) diperoleh dari  $r$  tabel statistika yaitu 0,7545. Jika hasil  $r$  lebih besar dari  $r$  tabel maka hasil kadar terdisolusi adalah linier (Iriawan, 2013). Hasil koefisien korelasi ( $r$ ) menunjukkan bahwa  $r$  tabel <  $r$  pada masing-masing metode pelepasan obat (Tabel 7). Oleh karena itu, orde nol, orde satu, dan *higuchi* adalah linier. Pelepasan natrium diklofenak mengikuti persamaan orde nol, namun jika nilai  $r$  orde nol, orde satu dan *higuchi* dibandingkan maka formula I cenderung mengikuti model pelepasan *higuchi*, formula II dominan mengikuti pelepasan orde nol serta formula III dan 4 lebih dominan mengikuti orde satu.

Mekanisme pelepasan obat yang dikontrol oleh erosi matriks apabila hubungan antara banyaknya obat lepas dan waktu (orde nol) lebih besar dari akar waktu (*Higuchi*) dan bila hubungan antara banyaknya obat lepas dan waktu dibandingkan dengan akar waktu lebih besar dari banyaknya obat lepas dan waktu (orde nol) maka mekanisme pelepasan obat dikontrol oleh difusi (Iriawan, 2013). Mekanisme pelepasan obat secara difusi lebih dominan pada formula I (Tabel 7) karena nilai  $r$  model *Higuchi* lebih besar daripada orde nol sebaliknya formula II, formula III, dan formula IV menunjukkan mekanisme erosi karena nilai koefisien korelasi  $r$  model *Higuchi* lebih kecil daripada orde nol.

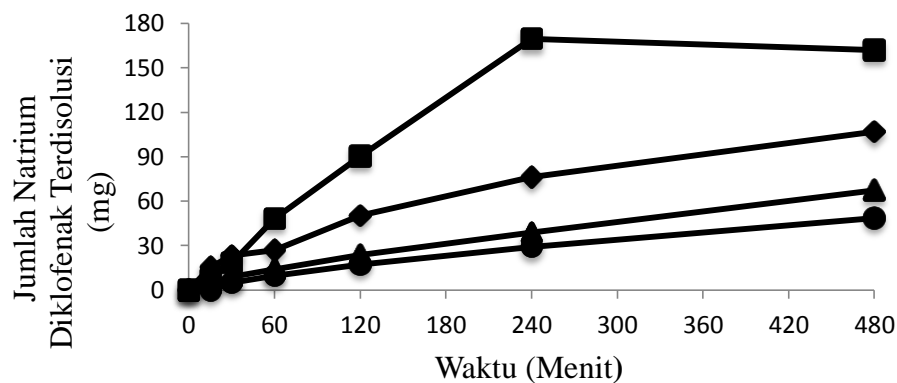
Berdasarkan hal tersebut maka Formula I (3%b/b : 1%b/b) menunjukkan mekanisme difusi yang pelepasan obatnya dominan mengikuti model pelepasan *higuchi*, formula III (1%b/b : 2%b/b) dan formula IV (3%b/b : 2%b/b) menunjukkan mekanisme pelepasan erosi yang dominan mengikuti kinetika reaksi orde satu sebaliknya formula II (1%b/b : 1%b/b) menunjukkan mekanisme pelepasan erosi yang dominan mengikuti kinetika reaksi orde nol. Formula I (3%b/b : 1%b/b) menunjukkan mekanisme difusi karena eudragit pada formula I merupakan matriks yang berbasis pH yang mudah larut pada pH 7,6 dan



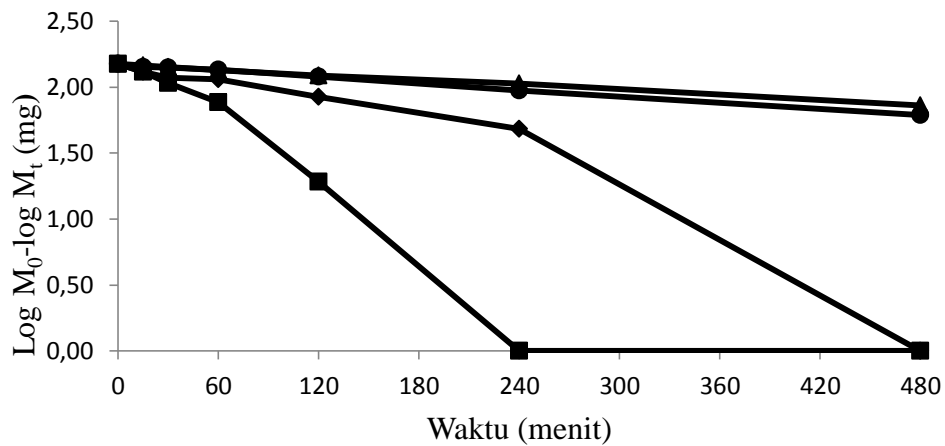
membentuk pori, pori yang terbentuk memfasilitasi obat untuk berdifusi (Asghar and Chandran, 2008). Formula II (1%b/b : 1%b/b), formula III (1%b/b : 2%b/b), formula IV (3%b/b : 2%b/b) menunjukkan mekanisme pelepasan obat secara erosi karena *xanthan gum* lebih cepat terhidrasi daripada eudragit dengan membentuk gel (Hadisoewignyo, 2007), gel yang terbentuk dapat mengalami erosi (Soebagyo and Siwanto, 2006).

Tabel 7. Penentuan mekanisme pelepasan obat tiap formula tablet *sustained release* natrium diklofenak

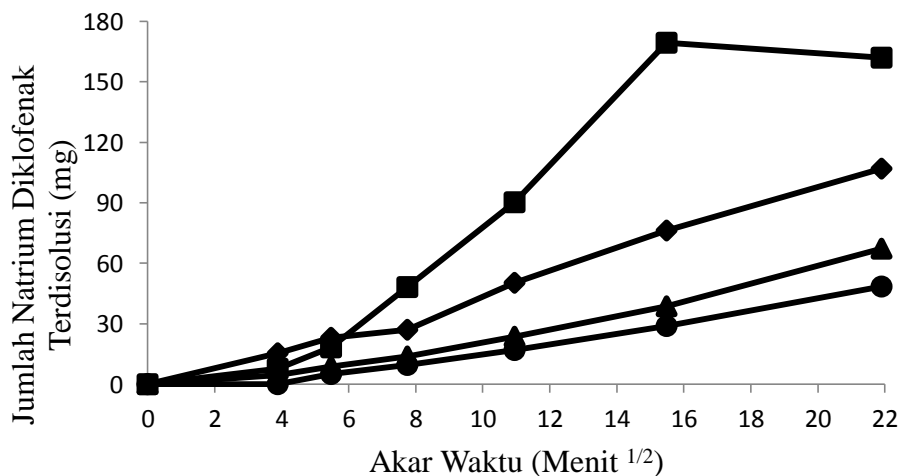
Formula	Orde nol	Orde satu	<i>Higuchi</i>	r tabel
	r	r	r	
1	0,8225	0,8343	0,9201	0,7454 (n= 7-2), dengan p 95%
2	0,9553	0,9193	0,9377	
3	0,9863	0,9978	0,9847	
4	0,9845	0,9987	0,9824	



Gambar 6. Kurva hubungan antara jumlah natrium diklofenak terdisolusi (orde nol) formula 1 ■ ,formula 2 ◆ , formula 3 ▲ , dan formula 4 ● dengan waktu (menit).



Gambar 7. Kurva hubungan antara log jumlah obat natrium diklofenak awal ( $M_0$ ) dengan jumlah natrium diklofenak terdissolusi ( $M_t$ ) (orde satu) formula 1 ■, formula 2 ◆, formula 3 ▲, dan formula 4 ● dengan waktu (menit).



Gambar 8. Kurva hubungan antara jumlah natrium diklofenak (mg) (*higuchi*) formula 1 ■, formula 2 ◆, formula 3 ▲, dan formula 4 ● dengan akar waktu (menit<sup>1/2</sup>).

Kecepatan pelepasan natrium diklofenak dari kombinasi matriks eudragit dan *xanthan gum* yang dianalisis menggunakan orde nol, orde satu, dan *higuchi* menunjukkan bahwa formula I (35,9; 0,7; 47,41 mg/jam) memiliki nilai kecepatan disolusi paling besar sebaliknya formula III (9,8; 0,1; 23,7 mg/jam) memiliki nilai kecepatan disolusi paling kecil (Tabel 8). Hal tersebut terjadi karena formula I

jumlah *xanthan gum* lebih sedikit daripada eudragit sehingga kerapatannya rendah dan lebih mudah ditembus oleh natrium diklofenak. Formula III jumlah *xanthan gum* lebih banyak daripada eudragit sehingga kerapatannya lebih tinggi dan susah ditembus oleh natrium diklofenak. Menurut Sulaiman (2007), pelepasan suatu obat dapat juga dipengaruhi oleh sifat fisik tablet yaitu kekerasan. Semakin keras suatu tablet maka pelepasan obat semakin lama sebaliknya semakin tidak keras suatu tablet maka pelepasan obat menjadi lebih cepat. Berikut hasil perhitungan kecepatan disolusi untuk masing-masing model pelepasan obat yang dapat dilihat pada Tabel 8.

Tabel 8. Hasil uji kecepatan disolusi tablet *sustained release* natrium diklofenak

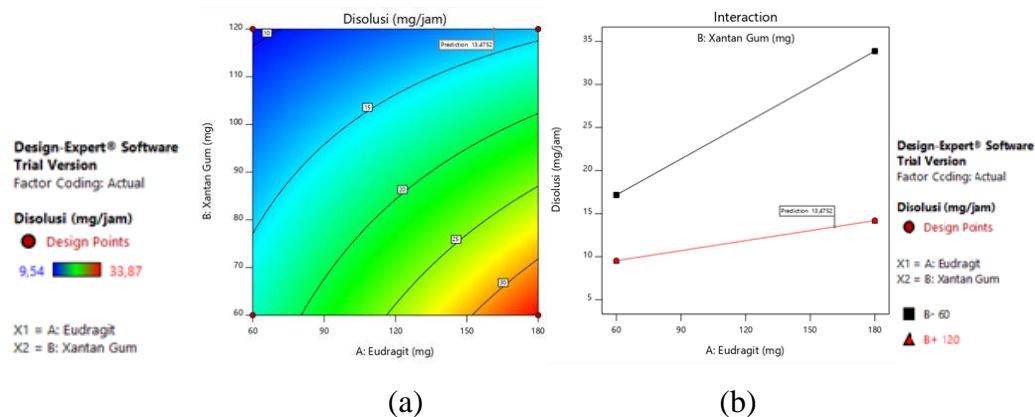
Formula	Orde nol		Orde satu		<i>Higuchi</i>	
	Persamaan regresi linier	Kec. disolusi (mg/jam)	Persamaan regresi linier	Kec. disolusi (mg/jam)	Persamaan regresi linier	Kec. disolusi (mg/jam)
1	$Y=0,5999x+34,6$	35,9	$Y=-0,0051x+2,1$	0,7	$Y=0,7902x+1,2$	47,4
2	$Y=0,2972x+17,9$	17,8	$Y=-0,0043x+2,3$	0,6	$Y=0,5202x+1,8$	31,2
3	$Y=0,158x+3,9$	9,8	$Y=-0,0006x+2,2$	0,1	$Y=0,3952x+0,5$	23,7
4	$Y=0,1827x+4,7$	10,9	$Y=-0,0008x+2,2$	0,1	$Y=0,4175x+0,7$	25,1

Keterangan : Kecepatan disolusi (mg/ jam) diperoleh dengan menghitung nilai k dari b (*slope*) persamaan regresi linier masing-masing formula.

Hasil analisis *factorial design* diperoleh persamaan efek dan interaksi seperti pada Tabel 6. Berdasarkan hasil analisis menunjukkan bahwa nilai negatif menurunkan dan nilai positif meningkatkan kecepatan disolusi tablet *sustained release* natrium diklofenak. Pada Gambar 9a menunjukkan kombinasi eudragit level rendah dan *xanthan gum* tinggi menurunkan kecepatan disolusi sedangkan kombinasi eudragit level tinggi dengan *xanthan gum* level rendah meningkatkan kecepatan disolusi.

Pada gambar 9b menunjukkan interaksi antara *xanthan gum* level rendah diiringi dengan kenaikan level eudragit meningkatkan kecepatan disolusi (garis hitam) dan *xanthan gum* tinggi diiringi dengan kenaikan level eudragit juga meningkatkan kecepatan disolusi (garis merah). Peningkatan kecepatan disolusi dipengaruhi oleh eudragit karena pada grafik interaksi (garis merah dan hitam) dengan jumlah eudragit yang banyak dengan jumlah *xanthan gum* sedikit maupun

banyak tetap meningkatkan kecepatan disolusi. Hal tersebut menunjukkan bahwa peningkatan jumlah *xanthan gum* tidak berpengaruh dalam menurunkan kecepatan disolusi jika jumlah eudragit juga meningkat, sehingga diperlukan jumlah *xanthan gum* yang lebih banyak daripada eudragit karena sifat matriks *xanthan gum* yaitu hidrofilik sehingga mudah terlarut dalam air dan menurunkan kecepatan disolusi tablet. Hasil persamaan *contour plot* dan grafik interaksi eudragit dan *xanthan gum* terhadap disolusi tablet dilihat pada Gambar 9.



Gambar 9. (a) *Contour plot* disolusi tablet kombinasi eudragit dan *xanthan gum*, (b) Grafik interaksi antara level eudragit dan *xanthan gum* terhadap kecepatan disolusi tablet *sustained release* natrium diklofenak.

Penentuan nilai kriteria disesuaikan dengan kriteria dari masing-masing pemeriksaan yang ada pada referensi, selain itu disesuaikan juga dengan hasil uji yang diperoleh dari masing-masing formula sedangkan nilai *importance* pada Tabel 9 merupakan nilai pembobotan kepentingan untuk mencapai tujuan yang diinginkan. Nilai *importance* dari suatu respon dapat dipilih 1 (+) hingga 5 (+++++). Semakin tinggi nilai *importance* maka semakin tinggi kepentingan respon untuk dicapai.

Dalam penelitian ini, nilai *importance* ditentukan dari nilai CV. Semakin besar nilai CV maka nilai *importance* semakin tinggi. Penelitian ini terdapat kekurangan dalam pemberian nilai *importance* pada pengujian kecepatan alir, sudut diam, keseragaman bobot seharusnya (++) akan tetapi pada penelitian ini nilainya (+++) kemudian pada uji kerapuhan seharusnya (+) akan tetapi pada penelitian ini nilainya (+++). Pada uji kecepatan alir diatur maksimal karena semakin cepat

granul mengalir, maka granul semakin mudah melewati corong mesin tablet sehingga keseragaman bobot yang dihasilkan semakin baik. Uji sudut diam diatur minimal karena sudut diam yang kecil maka sifat alir granul semakin baik. Uji pengetapan diatur minimal karena granul yang baik memiliki tingkat pengetapan yang rendah. Keseragaman bobot diatur minimal karena semakin kecil nilai penerimaan maka bobot tablet menjadi semakin seragam. Uji kekerasan diatur *in range* 10-20 Kg sesuai dengan persyaratan literatur yang ditentukan.

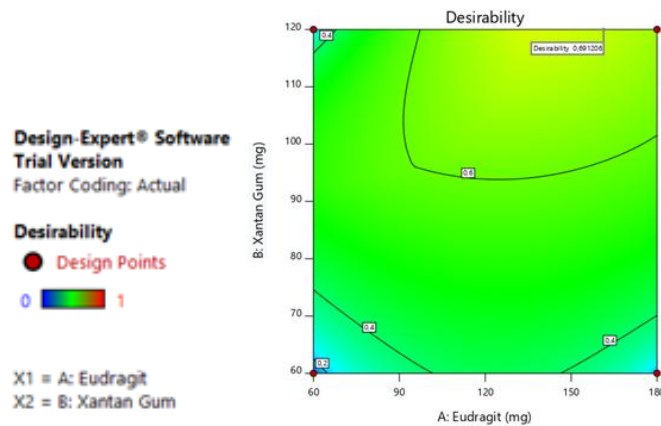
Pada uji kerapuhan diatur minimal karena semakin kecil nilai kerapuhan maka tablet menjadi lebih tahan dari guncangan mekanik dari luar. Keseragaman kandungan diatur target karena target kandungan natrium diklofenak dalam setiap tabletnya 150 sedangkan data hasil pengujiannya memiliki hasil yang bervariasi. Uji kecepatan disolusi diatur target karena data hasil pengujian terlalu bervariasi sehingga diatur target 6,25 mg/jam yang diperoleh dari 150 mg kandungan natrium diklofenak tiap tablet yang diinginkan terbagi secara merata selama 24 jam. Nilai pengujian yang digunakan saat optimasi tertera pada Tabel 9.

Tabel 9. Kriteria nilai pengujian sifat granul dan tablet *sustained release* natrium diklofenak.

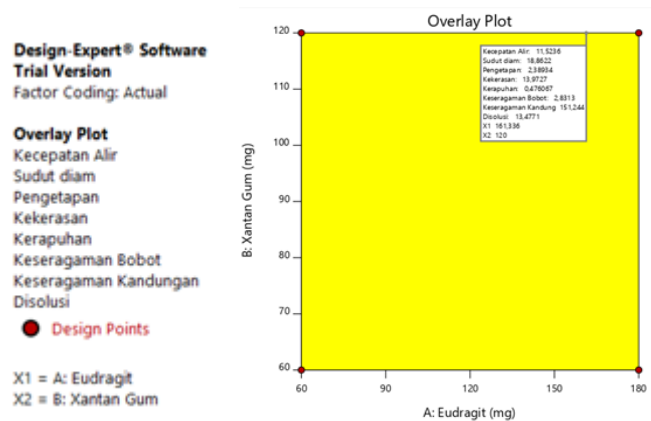
Pengujian	Kriteria	Keterangan	CV	Importance
Kecepatan alir (g/detik)	10-20	Maksimum	0,10	+++
Sudut diam (°)	18,34-19,9	Minimum	0,13	+++
Pengetapan (%)	2-9	Minimum	0,24	+++
Keseragaman bobot (%CV)	1-5	Minimum	0,19	+++
Kekerasan (kg)	10-20	<i>In range</i>	0,21	+++
Kerapuhan (%)	0,14-2,3	Minimum	0,09	+++
Keseragaman kandungan (mg)	150	Target	0,39	+++
Kecepatan disolusi (mg/jam)	6,25	Target	1,31	+++++

Berdasarkan hasil optimasi tablet *sustained release* natrium diklofenak menggunakan *factorial design* diperoleh formula optimum pada eudragit 161,33 mg dan *xanthan gum* 120 mg yang dapat dilihat pada gambar (9b). Dari hasil optimasi diperoleh nilai *desirability* yang merupakan parameter keberterimaan dari

semua uji yang diperoleh meliputi sifat fisik granul dan tablet. Menurut Malika (2014), nilai *desirability* dikatakan baik apabila lebih dari 0,5. Nilai *desirability* berpengaruh terhadap taraf kepercayaan dari hasil optimasi. *Desirability* yang didapatkan sebesar 0,691 artinya formula yang diperoleh baik. Nilai *desirability* dapat dilihat pada gambar (10a).



(a)



(b)

Gambar 10. (a) *Contour plot super imposed* tablet dengan kombinasi eudragit dan *xanthan gum* (kuning daerah optimum) (b) *Desirability* tablet *sustained release* natrium diklofenak.

Formula optimum yang sudah diperoleh yaitu 161,33 mg dan 120 mg kemudian di uji statistik untuk melihat perbedaan hasil formula optimum dengan formula prediksi *software design expert* tergolong valid atau tidak. Hal tersebut dilakukan dengan memasukkan data uji sifat dan nilai prediksi. Data dikatakan

berbeda signifikan apabila nilai signifikansinya kurang dari 0,05 sedangkan data yang berbeda tidak signifikan apabila nilai signifikansinya lebih dari 0,05. Hasil uji fisik granul (Tabel 9) meliputi kecepatan alir, sudut diam dan pengetapan menunjukkan nilai signifikansi  $> 0,05$  artinya berbeda tidak signifikan atau valid sebaliknya evaluasi sifat fisik tablet (keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, keseragaman kandungan, kecepatan disolusi) menunjukkan nilai signifikansi  $< 0,05$  artinya berbedasignifikan atau tidak valid. Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa penelitian ini tidak valid.

Tabel 9. Hasil uji statistik *one sample t-test* tablet *sustained release* natrium diklofenak

Pemeriksaan	Nilai prediksi	Nilai verifikasi	Hasil <i>Spss</i>	Keterangan
Kecepatan alir (g/detik)	11,52	$13 \pm 0,60$	0,124	Berbeda Tidak signifikan
Sudut diam ( $^{\circ}$ )	18,86	$13,79 \pm 6,71$	0,321	Berbeda Tidak signifikan
Pengetapan (%)	2,38	$4,33 \pm 1,15$	0,099	Berbeda signifikan
Keseragaman bobot (%CV)	13,97	$3,8 \pm 22,43$	0,000	Berbeda signifikan
Kekerasan (kg)	0,47	$15,56 \pm 0,89$	0,016	Berbeda signifikan
Kerapuhan (%)	2,83	$0,15 \pm 0,04$	0,005	Berbeda signifikan
Keseragaman kandungan (mg)	151,42	$158,34 \pm 4,78$	0,016	Berbeda signifikan
Kecepatan disolusi (mg/jam)	13,47	$53,9 \pm 32,64$	0,001	Berbeda signifikan

#### 4. PENUTUP

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan dapat disimpulkan bahwa kombinasi matriks eudragit dan *xanthan gum* dengan formula optimum (2,68%b/b dan 2%b/b) mempengaruhi sifat fisik granul dan tablet. Eudragit dapat menurunkan kecepatan alir, sudut diam, pengetapan, meningkatkan keseragaman bobot, menurunkan kekerasan, meningkatkan kerapuhan, menurunkan keseragaman kandungan dan meningkatkan kecepatan disolusi sebaliknya *xanthan gum* dapat meningkatkan kecepatan alir, sudut diam, pengetapan, menurunkan keseragaman

berat, meningkatkan kekerasan, menurunkan kerapuhan, meningkatkan keseragaman kandungan dan menurunkan kecepatan disolusi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aberg J.A., Lacy C., Armstrong L., Goldman M. and Lance L.L., 2009, *Drug Information Handbook, 17<sup>th</sup> Edition*, American Pharmacists Association, McGraw Hill, New York.
- Andriana R.C. and Chabib L., 2014 Formulasi Tablet Hisap Ekstark Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Sebagai Bahan Antioksidan Dengan Variasi Konsentrasi Gelatin Sebagai Bahan Pengikat, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta (1), 47–54.
- Anggraini I., dan Suprpto., 2008, *Formulasi Teofilin Dengan Matriks Natrium Karboksimetilselulosa dan Xanthan Gum Dengan Metode Granulasi Basah*, Skripsi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Asghar L.F.A. and Chandran S., 2008, Design And Evaluation Of Matrices Of Eudragit With Polycarbophil And Carbopol For Colonspecific Delivery, *Journal of Drug Targeting*, 16 (10), 741–757.
- Asghar L.F.A., Chure C.B. and Chandran S., 2009, Colon Specific Delivery Of Indomethacin: Effect Of Incorporating pH Sensitive Polymers In Xanthan Gum Matrix Bases, *AAPS PharmSciTech*, 10 (2), 418–429.
- Cicilia E., dan Nurbaeti S.N., 2013, *Formulasi tablet Kunyah Attapulgit Dengan Variasi Konsentrasi Bahan Pengikat Gelatin Menggunakan Metode Granulasi Basah*, Skripsi, Universitas Tanjung Pura, Pontianak.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995, *Farmakope Indonesia edisi IV*, Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2014, *Farmakope Indonesia edisi V*, Jakarta.
- Dipiro J.T., Talbert R.L., Yee G.C., Matzke G.R., Wells B.G. and Posey L.M., 2008, *Pharmacotherapy Handbook 7<sup>th</sup> Edition*, MC Graw Hill, New York.
- Hadisoewignyo L., 2007, Studi pelepasan in vitro ibuprofen dari matriks xanthan gum yang dikombinasikan dengan suatu crosslinking agent, *Majalah Farmasi Indonesia*, 18 (3), 133–140.
- Benzon T.H., Raja S.N., Fishman S.E., Liu S., and Cohen S.P., 2011, *Essentials of Pain Medicine 3<sup>th</sup> Edition*, Elsevier Saunders, United States Of America, 130–139.
- Iriawan B.A., dan Suprpto., 2013, *Optimasi Kombinasi Matriks Hydroxypropyl Methylcellulose Dan Xanthan Gum Untuk Formula Tablet Kaptopril Lepas Lambat Dengan Sistem Floating*, Skripsi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Iskandarsyah, Sutrio and Hayati D., 2010, *Pengaruh Kombinasi Hidroksipropil Metilselulosa-Xanthan Gum Sebagai Matriks Pada Profil Pelepasan Tablet Teofilin Lepas Terkendali*, Skripsi, FMIPA Departemen Farmasi, Universitas Indonesia, Jakarta, VII (3), 58–70.



- Katzung B.G., 2004, *Basic and Clinical Pharmacology, Pharmacokinetics & Pharmacodynamics : Rational Dosing & the Time Course of Drug Action 9<sup>th</sup> edition*, Mc Graw Hill Medical, New York.
- Khaidir S., Murruckmihadi M., dan Kusuma A.P., 2015, *Formulasi Tablet Ekstrak Kangkung Air (Ipomoea aquatica F.) Dengan Variasi Kadar Amilum Manihot*, Fakultas Farmasi, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta, 11 (1), 1–8.
- Kharimah H., Fatmawati H.D., and Hidayatullah S., 2017, *Pengaruh Variasi Bahan Penghancur Terhadap Sifat Fisikokimia Dan Disolusi Tablet Aminofilin Sebagai Terapi Asma*, Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta 4 (1), 74–84.
- Lamoudi L., Claude J. and Daoud K., 2016, Journal of Drug Delivery Science and Technology Swelling, Erosion and Drug Release Characteristics of Sodium Diclofenac from Heterogeneous Matrix Tablets, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 31, 103–105.
- Ma N., Xu L., Wang Q., Zhang X., Zhang W., Li Y., Jin L. and Li S., 2008, Development and Evaluation of New Sustained Release Floating Microspheres, *International Journal of Pharmaceutics*, 358 (1–2), 82–90.
- Mahardika Y.C., dan Wikantyasning E.R., 2017, *Optimasi Sediaan Floating Tablet Ranitidin Menggunakan Kombinasi Matriks Kitosan dan HPMC*, Skripsi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Malika EL., dan Suprpto., 2014, *Optimasi Formula Tablet Ekstrak Daun Pepaya (Carica papaya L.) Dengan Bahan Pengikat Polivinil Piroolidon dan Bahan Penghancur Starch 1500 Menggunakan Metode Factorial Design*, Skripsi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.,
- Medscape, 2011, Drug Interaction Checker, (<http://www.reference.medscape.com/drug-interactionchecker>), diakses tanggal 30 Desember 2017.
- Ofori-Kwakye K., Mfoafo K.A., Kipo S.L., Kuntworbe N. and Boakye-Gyasi M. El, 2016, Development and evaluation of natural gum-based extended release matrix tablets of two model drugs of different water solubilities by direct compression, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24 (1), 82–91.
- Pratiwi M., 2010, *Optimasi Formula Tablet Lepas Lambat Kaptopril Menggunakan Metode Desain Faktorial*, Skripsi, Fakultas farmasi, Universitas Unika Mandala Surabaya, Surabaya (4), 272–282.
- Rowe R., Sheskey P. and Quinn M., 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6<sup>th</sup> Edition*, American Pharmacists Association, 549–553.
- Saha A.K., and Ray S.D., 2013, Effect of crosslinked biodegradable polymers on sustained release of sodium diclofenac loaded microspheres, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 49 (4), 873–888.
- Shah R.B., Tawakkul M.A. and Khan M.A., 2008, Comparative Evaluation of Flow for Pharmaceutical Powders and Granules, *AAPS PharmSciTech*, 9 (1), 250–258.
- Soebagyo SS., and Siwanto A., 2006, Optimasi formula sediaan tablet lepas

- lambat teofilin dengan bahan matrik HPMC, Na CMC, *Majalah Farmasi Indonesia*, 17 (3), 143–148.
- Sulaiman T.N., 2007, *Teknologi & Formulasi Sediaan Tablet*, Pustaka Laboratorium Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Suprpto, 2013, *Formulasi Tablet lepas Lambat teofilin dengan Matriks Etilselulosa dan Xanthan Gum Dengan Metode Simplex Lattice Design*, Thesis, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Wikarsa S., and Valentina L.M., 2011, *Formulasi Tablet Lepas Lambat Dipiridamol Dengan Sistem Mengapung*, Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung, 15 (1), 15–20.
- Yadav A. and Jain D.K., 2012, Formulation and characterization of sustained release floating microballoons of metformin hydrochloride, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 11 (4), 561–568.